

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 23 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390339

研究課題名（和文）実用的な高空間分解能分子イメージング装置の開発と応用

研究課題名（英文）Development of high spatial resolution molecular imaging system

研究代表者

武田 徹（TAKEDA TOHORU）

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：10197311

研究成果の概要（和文）：

非放射性標識化合物で、分子画像を得ることが可能な実用型シートビーム蛍光 X 線 CT 装置を開発するために、資料の撮影部位と透過 X 線 CT 画像が短時間で得られる撮像装置を作製した。本透過撮像装置では、空間分解能 0.2 mm の CT 画像を 1 分以内に撮像でき、撮影エネルギー 25～52 KeV で良好な画像が得られた。これにより、蛍光 X 線検出器と組み合わせ、短時間で透過 X 線画像が得られるシートビーム装置の基礎的実証研究はほぼ完了した。

研究成果の概要（英文）：

High spatial molecular imaging system with fluorescent X-ray technique is being developed. In this system, fluorescent X-ray signal of target elements is obtained by exiting the monochromatic sheet X-ray beam together with absorption X-ray image. Good CT images were obtained from 25 keV to 52 keV X-ray energy in phantom and biological objects within less than 1 min. The positioning of small animal and the anatomical structure of object can be imaged using this new detector system. CT image will be obtained shortly for in-vivo study.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2010 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2011 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：エックス線・CT

1. 研究開始当初の背景

外部から励起 X 線を照射し、発生する蛍光 X 線を検出し、生体内部に存在する特定微量元素の存在部位と量を同定できる CT システム

を開発している。この手法は、現在、放射性医薬品を用いた SPECT と同様な検査を、非放射性物質を投与して行うことを可能とする

ものである。我々は、ペンシルビームを用い、CT形式で蛍光X線を検出する技術を開発し報告してきた。しかし、ペンシル法では、X軸方向に1点ずつスキャンし、さらに回転させて撮影（第一世代のCT撮影法）するためデータ収集に時間がかかり実用的でなかった。これに対しシートビーム法では、蛍光の検出部に多素子の蛍光X線検出器を用いるとX軸方向に対応するスキャンが必要なくなり、回転だけでCT像が得られる（第二世代のCT撮影法）ので、実用的な蛍光X線CT (FXCT) 装置が作成できる。

実際、位置情報を検出しながらデータ収集できるFXCT の予備研究を、並列3 素子半導体検出器を作製し、さらに検出器に入射する大量の蛍光X線および透過X線信号を高速処理できるエレクトロニクス系を導入、撮像系のソフトウェア改造、画像再構成ソフトウェアを作製し、生体試料の画像化が可能となっている。

2. 研究の目的

シートビーム型の蛍光X線CT装置では、微量元素の存在部位と解剖学的な構造を同時に得るために、蛍光X線情報と透過X線情報の2つを同時に収集するシステム構成にする事が不可欠である。蛍光X線情報から、SPECTに類似した特定微量元素の存在部位と量が得られる。一方、透過X線画像から被写体の構造や位置情報と、蛍光X線の吸収補正を行うためのデータが得られる。

本研究では、短時間で動物の撮影位置やCT 画像を得られる面検出器を作製し、蛍光X線検出と一体化させた実用的な装置作製のための基礎研究を行う。そのため、撮影部位の位置合わせを、短時間で行うための高速な透過型の面X線撮影装置を購入し、装置特性を検証する。特に、投与する標識物

質により、励起するエネルギーを高めたり変更する事が必要なので、25~52 KeVまで撮影X線エネルギーを変え、検出感度等に関し実験的に検討する事を主目的とする。

3. 研究の方法

初年度に、横長の面検出器型の透過のX線CCD カメラを作製・購入し、カメラの特性評価と撮影実験を高エネルギー加速器研究機構 (KEK) のAR ringで行う。以下に実施研究項目を列記する。放射光を用いるので、Siミラーを用い単色化されたシート状のX線を用いて実験を行う。

- (1) 透過X線型検出器の特性評価：撮影X線エネルギーを変えた時の検出感度、画質評価。
- (2) CT画像再構成：各投影方向から得られた画像データからのCT画像再構成ソフトウェア、雑音補正ソフトウェアの開発。
- (3) 画像収集実験：KEKでファントムや生体試料を撮影、画像特性やCT画像の画質評価。
- (4) 本検出器と以前開発した半導体検出器との共同データ収集用の制御ソフト開発。
- (5) 本検出器と半導体検出器を用いた同時データ収集実験実施と実用に向けた問題点の改善。

本研究は、KEKのG型課題 (2010G055) として採択され実験を実施している。

4. 研究成果

初年度：導入した透過X線検出器の実験をKEKで行った。開発した撮影制御ソフトを使用し、制御が可能な事が確認されたが、CTの撮影時に背景ノイズが>10%と非常に高く、鮮明な画像を収集する事ができなかった。原因は、カメラのCCD検出部で、撮影を繰り返すと発熱が起こり、暗電流増大のためSNが低下するためと考えられた。大至急、検出部冷却に関する改良を開始した。

2年度: 検出器に冷却用ファンの追加等の改造を行い、KEKでファントム実験等を実施した。昨年度に開発した計算機による新しい検出器の撮影制御ソフトを使用し、CTデータ収集制御が可能な事とCT画像再構成ソフトの駆動性を確認できた。

実際、1投影100-200msの短時間で、明瞭なCT再構成画像が25~52 KeVまで撮影X線エネルギーを変えて得られた。

アクリル製ファントム封入した種々の濃度のヨウ素造影剤 (I) や、ガドリニウム (Gd) 溶液を、濃度を含め鮮明に画像化出来た。IのK吸収端 33.2 keV、Gd吸収端51 keV直上で高い吸収が見られ、K吸収端エネルギー差分等も可能であった。また、オクラの内部構造を3次的に鮮明に弁別出来た。画質的には、透過X線を得るのに十分であった(図1&2)。このように、研究主目的の①から③は完了することができた。

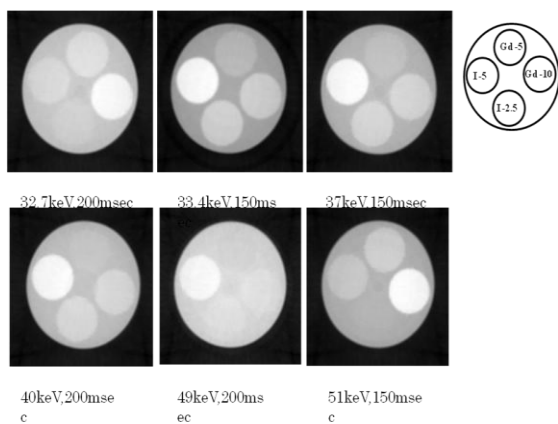


図1 IとGd溶液のファントム画像

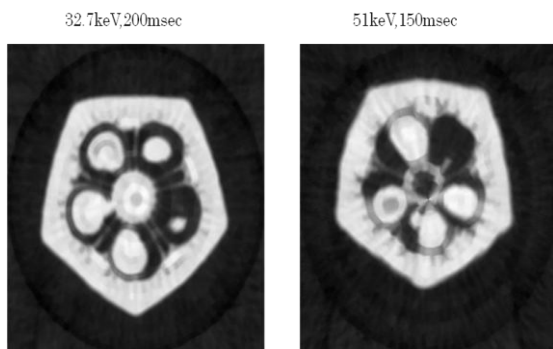


図2 オクラのCT画像

最終年度: 東北大震災で、KEK が被災し春に計画していた「本検出器と半導体検出器を用いた同時データ収集実験」ができなかった。年度後半に KEK で放射光 X 線が発生できるようになり、所定の実験を実施した。ところが、撮影用の動物試料等を用意したが、震災の影響のためか KEK に保管してあった蛍光 X 線検出器と透過 X 線検出器に不具合が生じた。特に、半導体検出器が作動せず、また、データ転送部の動作が不安定なため、最終実験が全くできなかった。この点に関して非常に残念であった。

本研究の主目標は、透過X線検出器の開発と特性評価であり、これに関しては所定の目的を果たした。しかし、震災に伴う半導体検出器の故障は想定外で、修理の必要があり予算処置等検討している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 1 件)

- ① Takeda T, Yoneyama Y, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Momose A, Hyodo K.: In vivo physiological saline-infused hepatic vessel imaging using two-crystal- interferometer- based phase-contrast X-ray technique. J. Synchrotron Rad. 19:252-256, 2012
- ② Watanabe M, Takeda T, Nakamagoe K, Tamaoka A: Sequential imaging analysis using MIBG scintigraphy revealed progressive degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. Eur J Neuro.18:1010-1013,2011
- ③ Takeya S, Yoneyama A, Ueda K, Takeda T, et al: Nondestructive imaging of anomalously preserved methane clathrate

- hydrate by phase contrast X-ray imaging.
J Phys Chem. 115: 16193-16199, 2011
- ④ Rao D. V, Swapna M, Cesareo R, Brunetti A, Akatsuka T, Yuasa T, Takeda T. G.E. Gigante: Synchrotron-based x-ray fluorescence, imaging and elemental mapping from biological samples. PRAMANA-J Phys. 76: 261-2697, 2011
- ⑤ Rao DV, Swapna M, Cesareo R, Brunetti A, Zhong Z, Akatsuka T, Yuasa T, Takeda T. Gigante GE: Use of synchrotron-based diffraction-enhanced imaging for visualization of soft tissues in invertebrates. Appl. Rad & Isotop. 68: 1987-1993, 2011
- ⑥ Asano Y, Inoue Y, Ikeda Y, Kikuchi K, Hara T, Taguchi C, Tokushige H, Maruo H, Takeda T, Nakamura T, Fujita T, Kumagai Y, Hayakawa K: Phase I clinical study of NMK36:a new PET tracer with synthetic amino acid analogue anti- [18F] FACBC. Ann Nucl Med 25: 414-418, 2011
- ⑦ Yoneyama A, Takeya S, Hyodo K, Ueda K, Takeda T: Development of 30-picoradian-picoradian positioning system for X-ray interferometer and Its application for phase-contrast X-ray imaging. Microscope 46:71-74,2011
- ⑧ Takeya S, Yoneyama A, Miyamoto J, Gotoh Y, Ueda K, Kyodo K, Takeda T. Phase-contrast X-ray imaging of the gas diffusion layer of fuel cells. J. Synchrotron Rad. 17: 813-816, 2010
- ⑨ Hasegawa T, Oda K, Wada Y, Sato Y, Yamada T, Yoshida E, Murayama H, Saito K, Takeda T, Kikuchi K. A practical method of determining cross-calibration factors of PET scanners by moving a point-like ²²Na radioactive source. Ann Nucl Med. 24:655-661, 2010
- ⑩ Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Kawai N, Kawanishi Y, Ota M. Takeda T, Sato N, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T: Increased cerebral blood flow in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly. Psychiatry and Clinical Neurosciences 64, 341-445, 2010
- ⑪ Takeda T, Yoneyama A, Yuasa T, Akatsuka T, Wu J: X-ray imaging studies using synchrotron radiation. Proc. International Conference on Nanotechnology & Medical Sciences. P24-25, 2010
- ⑫ Rao DV, Swapna M, Cesareo R, Brunetti A, Akatsuka T, Yuasa T, Takeda T, Gigante GE: Synchrotron-based scattered radiation from phantom materials used in X-ray CT. J. X-Ray Sci &Tech. 18: 327-337, 2010
- ⑬ Rao DV, Cesareo R, Brunetti A, Zhong Z, Yuasa T, Akatsuka T, Takeda T, Gigante GE: Cork embedded internal features and contrast mechanisms with dei using 18, 20, 30, 36, and 40keV synchrotron X-Ray. Res Nondestructive Evaluation. 21:171-183, 2010
- ⑭ Rao DV, Swapna M., Cesareo R, Brunetti A, Zhong Z, Akatsuka T, Yuasa T, Takeda T, and Gigante G. E: Synchrotron based diffraction-enhanced imaging to visualize the embedded physiology, soft-anatomy and contrast mechanisms of invertebrates. Applied Radiation and Isotopes, 68, 1687-1693,2010
- ⑮ Wu J, Takeda T, Momose A. X-Ray phase-contrast microtomography for visualizing of renal microstructures in

- albino-panda-albino hamsters.
Spring-8 Research Frontiers.2009.44-45 (ア)
- ⑩ Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin: X-ray fluorescent CT imaging of cerebral uptake of stable-iodine perfusion agent iodoamphetamine analog IMP in mice. J. Synchrotron Rad.16:57-62,2009 (イ)
- ⑪ Wu J, Takeda T, Thet-Thet-Lwin, Momose A, Sunaguchi N, Fukami T, Yuasa T, Akatsuka T: Imaging renal structures by x-ray phase-contrast microtomography . Kidney International.75:945-951,2009 (オ)
- ⑫ Huo Q, Sato H, Takeda T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Hyodo K, Akatsuka T: Imaging properties of fluorescent X –ray CT comparison study. Information and communication Engineers MI 2008-142 (2009-01): 375-379, 2009
- ⑬ Sato H, fukami T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Yuasa T, Takeda T, and Akatsuka T. Generation of the map of myocardial wall thickness for evaluation of heart functionl. MI2008-135 (2009-01)
- ⑭ Huo Q, Sato H, Yuasa T, Akatsuka T, Wu J, Thet-Thet-Lwin, Takeda T, Hyodo K,: First experimental result with fluorescent X-ray CT based on sheet-beam geometry.DOI 10.1002/xrs.1190, 2009
- ⑮ Yoneyama A, Takeya S, Ueda K, Hyodo K, Takeda T,30-picoradian stabilization of optical components for X-ray interferometric imaging. Photon Factory Activity Report 2009.PART B.270 2.

〔学会発表〕 (計 8 件)

- ① 武田 徹、米山明男、上田和浩、竹谷敏、山田重人、兵藤一行: 分離型 X 線干渉計を用いた生体及び材料イメージングに関する研究. 第 28 回 PF シンポジウム 2011. 3. 14-15 (つくば)
- ② 米山明男、上田和浩、竹谷敏、兵藤一行、武田 徹: 分離型 X 線干渉計を用いた位相 X 線イメージングシステムの安定化. 第 24 回日本放射光学学会 2011. 1. 14-15 (つくば)
- ③ Gomi T,Fujiwara H, Nakajima M, Umeda T, Okawa A, Takeda T, Sakaguchi K. : Comparison of chest dual-energy subtraction digital tomosynthesis and dual-energy subtraction radiography to detect simulated pulmonary nodules with and without calcifications: evaluation of phantom study. RSNA 2010, 2010.12. (Chicago, IL, USA).
- ④ Yuasa T, Takeda T, Akatsuka T, Wu J. : Fluorescent X-ray computed tomography using synchrotron incident sheet-beam. International Conference on Nanotechnology & Medical Sciences. 2010. 10.21-23 (Kolhapur • INDIA)
- ⑤ Takeda T, Yoneyama A, Yuasa T, Akatsuka T, Wu J: X-ray imaging studies using synchrotron radiation. International Conference on Nanotechnology & Medical Sciences. 2010. 10. 21 -23 (Kolhapur • INDIA)
- ⑥ 武田 徹: 位相 X 線撮影技術を用いた生体組織観察. 第 42 回日本臨床分子形態学会総会 2010. 9. 24-25 (静岡)
- ⑦ 武田 徹. 生体試料観察のための位相及び蛍光 X 線イメージングの利用. 第 10

回 X線結像光学シンポジウム 2009. 11.
6-7 (つくば)

- ⑧ 渡辺 航、本谷 秀堅、武田 徹、渡辺
順久.: 特徴点確率モデルに基づく曲面の
レジストレーション. 第 28 回日本
医用画像工学会大会 2009.8. 5-6 (名古
屋)

[図書] (計 3 件)

- ① Yuasa T, Takeda T: Fluorescent X-ray
computed tomography using synchrotron
radiation towards molecular imaging.
pp39-70.
InTech Molecular imaging: ISBN
978-953-51-0359-2, edited by Bernhard
Schaller. March, 2012
- ② Yamada S, Nakashima T, Hirose A,
Yoneyama A, Takeda T, Takakuwa T:
Developmental anatomy of the human
embryo – 3D-imaging and analytical
techniques. pp111-126
The Human Embryo edited by Yamada
S & Takakuwa T. InTech, March, 2012
- ③ Takeda T, Yoneyama A, Takeya S,
Thet-Thet-Lwin, Wu J: Phase-contrast X-ray
imaging with Bone-Hart type crystal X-ray
interferometer handbook of interferometers,
research, technology and applications. Edt:
Halsey D. and Raynor W;--Chapter 6,
pp218-316, 2009 Nova Science Publishers.
New York

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 徹 (TAKEDA TOHORU)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号 : 10197311

(2) 研究分担者

湯浅 哲也 (YUASA TETSUYA)

山形大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号 : 30240146